

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/00208 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00

SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07140

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2001 (23.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 30 781.7 29. Juni 2000 (29.06.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): JOMAA PHARMAKA GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 50, 35392 Giessen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOMAA, Hassan [DE/DE]; Frankfurter Strasse 50, 35392 Giessen (DE). WIESNER, Jochen [DE/DE]; Zur Kastanie 8, 35394 Giessen (DE).

(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Parkstrasse 13, 60322 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: COMBINATION PREPARATIONS OF 3-N-FORMYLHYDROXYLAMINOPROPYL PHOSPHONIC ACID DERIVATIVES OR 3-N-ACETYLHYDROXYLAMINOPROPYL PHOSPHONIC ACID DERIVATIVES COMBINED WITH SPECIFIC PHARMACEUTICAL ACTIVE AGENTS

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON 3-N-FORMYLHYDROXYLAMINOPROPYLPHOSPHONSÄUREDERIVATEN ODER 3-N-ACETYLHYDROXYLAMINOPROPYLPHOSPHONSÄUREDERIVATEN MIT SPEZIELLEN PHARMAZEUTISCHEN WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical combination preparations for use in the therapeutical and prophylactic treatment of bacterial and parasitic infections, especially malaria. The inventive preparations contain as the active substances 3-N-formylhydroxylaminopropyl phosphonic acid derivatives or 3-N-acetylhydroxylaminopropyl phosphonic acid derivatives combined with other pharmaceutical active agents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate zur Anwendung bei der therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von bakteriellen und parasitären Infektionen, insbesondere der Malaria. Die Präparate enthalten als Wirkstoffe 3-N-Formylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivate oder 3-N-Acetylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivate in Kombination mit weiteren pharmazeutischen Wirkstoffen.

WO 02/00208 A2



SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

- 1 -

Kombinationspräparate von 3-N-Formylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivaten oder 3-N-Acetylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivaten mit speziellen pharmazeutischen Wirkstoffen

„Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoffe 3-N-Formylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivate oder 3-N-Acetylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivate enthalten, in Kombination mit speziellen pharmazeutischen Wirkstoffen.

Die Verwendung von 3-N-Formylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivaten und 3-N-Acetylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivaten zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von infektiösen Prozessen, insbesondere Infektionen, die durch einzellige Parasiten (im Sinne dieser Erfindung: Protozoen) oder mehrzellige Parasiten hervorgerufen werden, sind bereits aus der DE-A1-198 25 585 bekannt. Eine bakterielle Wirksamkeit ist bereits in der DE-A1- 27 33 658 beschrieben. Auch wenn diese Verbindungen bei der Behandlung von Infektionen, die durch Parasiten oder Bakterien hervorgerufen werden, gute Ergebnisse zeigen, so zeigen auch diese Medikamente unerwünschte Nebenwirkungen.

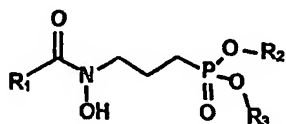
Die vorliegende Erfindung hat sich deshalb zur Aufgabe gestellt, die Wirkung dieser pharmazeutischen Mittel zu steigern, ohne daß dies mit einer Steigerung der Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe einhergeht. Es sollen Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden, die eine Verminderung der Nebenwirkungen bewirken. Ziel ist es dabei, die therapeutische Anwendungsbreite dieser pharmazeutischen Mittel zu vergrößern, insbesondere auch auf die Behandlung von problematischen Gruppen wie z. B. Kindern und schwangeren Frauen auszudehnen. Es soll die antiparasitäre Wirkung verstärkt werden, so daß diese pharmazeutischen Mittel in geringeren Dosen verabreicht werden

- 2 -

können und somit eine Verminderung oder Aufhebung der durch diese Mittel hervorgerufenen Nebenwirkungen erfolgt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß 3-N-Formyl-hydroxylaminopropylphosphonsäurederivate und 3-N-Acetyl-hydroxylaminopropylphosphonsäurederivate in Kombination mit einem weiteren pharmazeutischen Mittel, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Clindamycin, Lincomycin, Mirincamycin, Pirlimycin und andere Lincosamide Minocyclin und andere Tetracyclinderivate, Azithromycin, Erythromycin, Spiramycin, Josamycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Midecamycin und andere Macrolid-Antibiotika, Tiamulin, Rifampicin, Clotrimazole, Flutrimazole, Ketoconazole, Tebuconazole, Miconazole, Itracozazole, Fluconazole und andere Azol-Antimykotika, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin und andere Inhibitoren der prokaryontischen Gyrase, Nitrofurantoin, Ornidazol, Tinidazol, Nimorazol und andere Nitroimidazol-Derivate, Disulfiram und andere Dithiocarbamate, Lumefantrin, Tafenoquin (WR238,605), Pyronaridin, Dihydroartemisinin, Artemether, Arteether, Artesunate, Isoniazid, Chlorproguanil, Trimethoprim und Tetroxoprim besteht, eine deutlich höhere therapeutische Effizienz als bei der Monotherapie zeigt. Diese Kombinationspräparate eignen sich insbesondere zur Behandlung von Malaria.

Unter 3-N-Formyl-hydroxylamino-propylphosphonsäurederivaten und 3-N-Acetyl-hydroxylamino-propylphosphonsäurederivaten sind erfindungsgemäß Verbindungen der Formel (I)



(I)

zu verstehen,

in der R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff und Methyl besteht,

und

- 3 -

in der R₂ und R₃ unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, einem substituiertem oder unsubstituiertem Silyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischem Rest besteht, oder zusammen eine substituierte oder unsubstituierte C₁₋₅-Alkylkette bilden, wobei die Alkylgruppen gesättigt oder eine oder mehrere Doppelbindungen oder Dreifachbindungen enthalten können.

Als zweites pharmazeutisches Mittel sind insbesondere für die Behandlung parasitärer Infektionen Lumefantrin, Tafenoquin (WR238,605), Pyronaridin, Dihydroartemisinin, Artemether, Arteether, Artesunat, Clindamycin und Azithromycin bevorzugt.

Für die Behandlung sowohl bakterieller als auch parasitärer Infektionen sind ganz besonders Clindamycin und Azithromycin bevorzugt. Eine besondere Eignung zeigt das Kombinationspräparat mit Clindamycin oder Azithromycin zur Behandlung von Infektionen durch *Helicobacter pylori*.

Unter Kombinationspräparat sind auch die jeweiligen Salze, wie zum Beispiel insbesondere das Fosmidomycinclindamycinsalz und die Salze anderer Lincosamide, zu verstehen.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

- 4 -

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).



Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet,

- 5 -

die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toly, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxy-carbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamidoyl (z.B. Phenylcarbamidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

- 6 -

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkylgruppen“ sind gerad- oder verzweigtkettiger Alkylreste mit 1 bis 24 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen. Sie können zum Beispiel mit Hydroxy-, Halogen oder Oxygruppen substituiert sein.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C₃₋₈-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Trifluormethylen, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

- 7 -

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 3-N-Formylhydroxylaminoprophylphosphonsäurederivaten oder 3-N-Acetylhydroxylaminoprophylphosphonsäurederivaten in Kombination mit Clindamycin, Lincomycin, Mirincamycin, Pirlimycin und andere Lincosamide, Minocyclin und andere Tetracyclinderivate, Azithromycin, Erythromycin, Spiramycin, Josamycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Midecamycin und andere Macrolid-Antibiotika, Tiamulin, Rifampicin, Clotrimazole, Flutrimazole, Ketoconazole, Tebuconazole, Miconazole, Itraconazole, Fluconazole und andere Azol-Antimykotika, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin und andere Inhibitoren der procaryontischen Gyrase, Nitrofurantoin, Ornidazol, Tinidazol, Nimorazol und andere Nitroimidazol-Derivate, Disulfiram und andere Dithiocarbamate, Lumefantrin, Tafenoquin (WR238,605), Pyronaridin, Dihydroartemisinin, Artemether, Arteether, Artesunat, Isoniazid, Chlorproguanil, Trimethoprim und Tetroxoprim zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien, Protozoen oder mehrzellige Parasiten hervorgerufen werden.

Die Anwendung einer Kombinationstherapie mit Hilfe der pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung bietet den Vorteil der synergistischen Verstärkung der antiparasitären Wirksamkeit der Einzelsubstanzen. Dadurch ergibt sich ferner die Möglichkeit der Reduktion der Dosen und damit der Toxizi-

- 8 -

täten der Einzelsubstanzen bei gleichzeitiger Erhaltung der antiparasitären Wirksamkeit bei Kombination der Einzelsubstanzen. Eine Kombinationstherapie der oben genannten Einzeltherapieprinzipien bietet ferner die Möglichkeit der Überwindung von Resistenzen.

Bei der Anwendung der Kombinationstherapie ist es möglich, die Wirkstoffe in einer sogenannten fixen Kombination, d. h. in einer einzigen pharmazeutischen Formulierung zu verabreichen, in der beide Wirkstoffe enthalten sind, oder eine sogenannte freie Kombination zu wählen, bei der die Wirkstoffe in Form von getrennten pharmazeutischen Formulierungen gleichzeitig aber auch nacheinander appliziert werden können.

Sind die Wirkstoffe Feststoffe, so können die Wirkstoffe nach üblichen Verfahren zu festen Arzneimittelpräparaten verabreicht werden, in dem man z. B. beide Wirkstoffe miteinander vermischt und mit üblichen Träger- oder Hilfsstoffen beispielsweise zu Tabletten verpreßt. Es ist aber auch möglich, die Wirkstoffe getrennt voneinander in einer verkaufsfertigen Verpackungseinheit zur Verfügung zu stellen, wobei die Verpackungseinheit die beiden Wirkstoffe in getrennte pharmazeutischen Formulierungen hält.

Die pharmazeutischen Präparate können in flüssiger oder fester Form zur enteralen oder parenteralen Applikation. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können auf Wunsch Geschmacks- oder Süßstoffe erhalten.

Das folgende Beispiel belegt die positive Wirkung einiger repräsentativer Kombinationspräparate.

Beispiel

Die Sensitivität von Plasmodium falciparum gegen Fosmidomycin in Kombination mit verschiedenen Substanzen wurde in einem halbautomatischen Versuchssystem durch Incorporation von [³H]-Hypoxanthin in die DNA der Parasiten bestimmt. Dazu wurden auf Mikrotiterplatten die IC₅₀-Werte von Fosmidomycin und dem jeweiligen Kombinationspartner einzeln und in verschiedenen Mischungsverhältnissen bestimmt. Die Ergebnisse wurden als Summe der fraktionalen inhibitorischen Konzentration (sum fractional inhibitory concentration, FIC) ausgedrückt:

$$\text{sum FIC} = \text{IC}_{50} \text{ von Fosmidomycin in Mischung} / \text{IC}_{50} \text{ von Fosmidomycin allein} + \text{IC}_{50} \text{ des Kombinationspartners in Mischung} / \text{IC}_{50} \text{ des Kombinationspartners allein}$$

Sum FIC-Werte < 1 bedeuten Synergismus, Werte > 1 Antagonismus und Werte gleich 1 Addition. Dabei ist zu beachten, daß auch schwach antagonistische Kombinationen therapeutisch wertvoll sein können (sum FIC < 2), da beide Medikamente nicht mit der vollen zur Monotherapie nötigen Dosis gegeben werden müssen. In diesem Fall besteht der vorteilhafte Effekt in der besonders schnellen Abtötung der Parasiten und der Resistenzvermeidung.

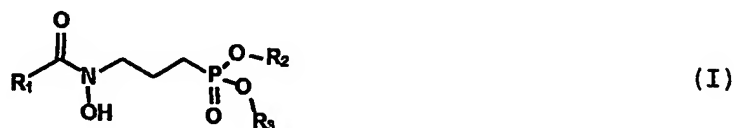
Folgende sum FIC-Werte wurden mit den Plasmodium falciparum-Stämmen Dd2, 3D7 und HB3 gemessen:

- 10 -

Medikament	P. falciparum-Stamm	sum FIC
Clindamycin	Dd2	0,42
	3D7	0,40
	HB3	0,37
Azithromycin	Dd2	0,86
	3D7	0,74
	HB3	0,85
Lumefantrin	Dd2	1,20
	HB3	1,08
	3D7	1,21

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I)



in der R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff und Methyl besteht,

und

in der R_2 und R_3 unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, einem substituiertem oder unsubstituiertem Silyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischem Rest besteht, oder zusammen eine substituierte oder unsubstituierte C_{1-5} -Alkylkette bilden, wobei die Alkylgruppen gesättigt oder eine oder mehrere Doppelbindungen oder Dreifachbindungen enthalten können,

in Kombination mit einem zweiten pharmazeutischen Mittel, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus

Clindamycin, Lincomycin, Pirlimycin und andere Lincosamide, Minocyclin und andere Tetracyclinderivate, Azithromycin, Erythromycin, Spiramycin, Josamycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Midecamycin und andere Macrolid-Antibiotika, Tiamulin, Rifampicin, Clotrimazole, Flutrimazole, Ketoconazole, Tebuconazole, Miconazole, Itraconazole, Fluconazole und andere Azol-Antimykotika, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin und

andere Inhibitoren der procaryontischen Gyrase, Nitrofurantoin, Ornidazol, Tinidazol, Nimorazol und andere Nitroimidazol-Derivate, Disulfiram und andere Dithiocarbamate, Lumefantrin, Tafenoquin (WR238,605), Pyronaridin, Dihydroartemisinin, Artemether, Arteether, Artesunat, Isoniazid, Chlorproguanil, Trimethoprim und Tetroxoprim besteht.

2. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das zweite pharmazeutische Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Lumefantrin, Tafenoquin (WR238,605), Pyronaridin, Dihydroartemisinin, Artemether, Arteether, Artesunat besteht.

3. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das zweite pharmazeutische Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Clindamycin und Azithromycin besteht.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



in der R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff und Methyl besteht,
und

in der R_2 und R_3 unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem

- 13 -

Cycloalkyl, einem substituiertem oder unsubstituiertem Silyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischem Rest besteht, oder zusammen eine substituierte oder unsubstituierte C₁₋₅-Alkylkette bilden, wobei die Alkylgruppen gesättigt oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten können, in Kombination mit einem pharmazeutischen Mittel, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Clindamycin, Lincomycin, Mirincamycin, Pirlimycin und anderen Lincosamiden, Minocyclin und anderen Tetracyclinderivaten, Azithromycin, Erythromycin, Spiramycin, Josamycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Midecamycin und anderen Macrolid-Antibiotika, Tiamulin, Rifampicin, Clotrimazole, Flutrimazole, Ketoconazole, Tebuconazole, Miconazole, Itraconazole, Fluconazole und anderen Azol-Antimykotika, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin und anderen Inhibitoren der procaryontischen Gyrase, Nitrofurantoin, Ornidazol, Tinidazol, Nimorazol und andere Nitroimidazol-Derivate, Disulfiram und andere Dithiocarbamate, Lumefantrin, Tafenoquin (WR238,605), Pyronaridin, Dihydroartemisinin, Artemether, Arteether, Artesunat, Isoniazid, Chlorproguanil, Trimethoprim und Tetroxoprim besteht, zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien, Protozoen oder mehrzellige Parasiten hervorgerufen werden.

5. Verwendung nach Anspruch 4 zur Behandlung von Malaria.

6. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als zweites pharmazeutischen Mittel Clindamycin oder Azithromycin eingesetzt wird.

7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von Infektionen durch *Helicobacter pylori*.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro.



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/00208 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/66, A61P 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07140

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2001 (23.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 30 781.7 29. Juni 2000 (29.06.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): JOMAA PHARMAKA GMBH [DE/DE]: Frank-
furter Strasse 50, 35392 Giessen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOMAA, Hassan
[DE/DE]: Frankfurter Strasse 50, 35392 Giessen (DE).
WIESNER, Jochen [DE/DE]: Zur Kastanie 8, 35394
Giessen (DE).

(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel,
Parkstrasse 13, 60322 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17
Ziffer iii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: COMBINATION PREPARATIONS OF 3-N-FORMYLHYDROXYLAMINOPROPYL PHOSPHONIC ACID
DERIVATIVES OR 3-N-ACETYLHYDROXYLAMINOPROPYL PHOSPHONIC ACID DERIVATIVES COMBINED WITH
SPECIFIC PHARMACEUTICAL ACTIVE AGENTS

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON 3-N-FORMYLHYDROXYLAMINOPROPYLPHOSPHONSÄU-
REDERIVATEN ODER 3-N-ACETYLHYDROXYLAMINOPROPYLPHOSPHONSÄUREDERIVATEN MIT SPEZIELLEN
PHARMAZEUTISCHEN WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical combination preparations for use in the therapeutic and prophylactic treat-
ment of bacterial and parasitic infections, especially malaria. The inventive preparations contain as the active substances 3-N-formyl-
hydroxylaminopropyl phosphonic acid derivatives or 3-N-acetylhydroxylaminopropyl phosphonic acid derivatives combined with
other pharmaceutical active agents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate zur Anwendung bei der thera-
peutischen und prophylaktischen Behandlung von bakteriellen und parasitären Infektionen, insbesondere der Malaria. Die Präparate
enthalten als Wirkstoffe 3-N-Formylhydroxylaminopropylphosphonsäurederivate oder 3-N-Acetylhydroxylaminopropylphosphon-
säurederivate in Kombination mit weiteren pharmazeutischen Wirkstoffen.

WO 02/00208 A3



KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

20. Juni 2002

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweitbuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/07140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/66 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 330 529 A (H.IMANAKA, N.MINORU) 18 May 1982 (1982-05-18) claim 1 column 2, line 38 -column 3, line 8	1,4
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0061, no. 18, 2 July 1982 (1982-07-02) & JP 57 046917 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL), 17 March 1982 (1982-03-17) abstract	1,4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2002

Date of mailing of the international search report

21/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No

PCT/EP 01/07140

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 198521 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1985-126148 XP002187684 FUJISAWA PHARMACEUTICAL: "Cephalexin-fosmidomycin salt-prepared from mixture of their solutions, has antibiotic and antimicrobial activity" & JP 60 064991 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL) , 13 April 1985 (1985-04-13) abstract</p>	1,4
X	<p>H.C.NEU, T.KAMIMURA: "Synergy of fosmidomycin (FR-31564) and other antimicrobial agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 22, no. 4, 1982, pages 560-563, XP002113261 page 560 -page 563</p>	1,4
X	<p>Y.YOKOTA, T.MURAKAWA, M.NISHIDA: "In vitro synergism of FR-31564, a new phosphonic acid antibiotic" THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol. 34, no. 7, 1981, pages 876-883, XP000867644 page 876 page 878 page 879</p>	1,4

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Present patent claims 1-7 relate to a disproportionately large number of possible compounds/products of which only a small portion are supported in the description according to the terms of Article 6 PCT and/or can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was restricted to those parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e. the compounds/products described in the example.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07140

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4330529	A	18-05-1982	US 4268503 A	19-05-1981
			US 4196193 A	01-04-1980
			US 4210635 A	01-07-1980
			DE 2963172 D1	12-08-1982
			EP 0009686 A1	16-04-1980
			DE 2960091 D1	19-03-1981
			EP 0003618 A1	22-08-1979
			JP 1456451 C	09-09-1988
			JP 54147933 A	19-11-1979
			JP 63003846 B	26-01-1988
			JP 1456461 C	09-09-1988
			JP 55062019 A	10-05-1980
			JP 63004526 B	29-01-1988
JP 57046917	A	17-03-1982	JP 1479765 C	10-02-1989
			JP 63026732 B	31-05-1988
JP 60064991	A	13-04-1985	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/66 A61P31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 330 529 A (H. IMANAKA, N. MINORU) 18. Mai 1982 (1982-05-18) Anspruch 1 Spalte 2, Zeile 38 - Spalte 3, Zeile 8	1, 4
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0061, no. 18, 2. Juli 1982 (1982-07-02) & JP 57 046917 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL), 17. März 1982 (1982-03-17) Zusammenfassung --- -/--	1, 4

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Januar 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE - WPI Week 198521 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1985-126148 XP002187684 FUJISAWA PHARMACEUTICAL: "Cephalexin-fosmidomycin salt-prepared from mixture of their solutions, has antibiotic and antimicrobial activity" & JP 60 064991 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL) , 13. April 1985 (1985-04-13) Zusammenfassung</p>	1,4
X	<p>H.C.NEU, T.KAMIMURA: "Synergy of fosmidomycin (FR-31564) and other antimicrobial agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Bd. 22, Nr. 4, 1982, Seiten 560-563, XP002113261 Seite 560 -Seite 563</p>	1,4
X	<p>Y.YOKOTA, T.MURAKAWA, M.NISHIDA: "In vitro synergism of FR-31564, a new phosphonic acid antibiotic" THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, Bd. 34, Nr. 7, 1981, Seiten 876-883, XP000867644 Seite 876 Seite 878 Seite 879</p>	1,4

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-7 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen/Produkte, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Verbindungen/Produkte beschrieben in dem Beispiel.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07140

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4330529 A	18-05-1982	US 4268503 A	19-05-1981
		US 4196193 A	01-04-1980
		US 4210635 A	01-07-1980
		DE 2963172 D1	12-08-1982
		EP 0009686 A1	16-04-1980
		DE 2960091 D1	19-03-1981
		EP 0003618 A1	22-08-1979
		JP 1456451 C	09-09-1988
		JP 54147933 A	19-11-1979
		JP 63003846 B	26-01-1988
		JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1988
JP 57046917 A	17-03-1982	JP 1479765 C	10-02-1989
		JP 63026732 B	31-05-1988
JP 60064991 A	13-04-1985	KEINE	